伴肾上腺巨大占位“男性”先天性肾上腺皮质增生症 1 例并文献复习

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0723

饶玉凤，蒙丽恒，周嘉，梁杏欢，黄振兴，秦映芬*

基金项目：1.广西自治区卫生健康委员会，广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目，S2017026，胰岛素1 相分泌在原发与继发糖尿病早期鉴别诊断和筛查高风险人群的价值研究，2018-2020
2.广西壮族自治区科学技术厅，广西自然科学基金，2017GXNSFAA198097，高糖、高脂条件下肝癌细胞的E2F1 与 EMT 表达的关系研究，2017-2020

地址邮编：广西壮族自治区南宁市，广西医科大学第一附属医院内分泌科，南宁 530021
通信作者：秦映芬，教授，博士生导师，E-mail：yingfenq@126.com

【摘要】 先天性肾上腺皮质增生症(CAH)是由于类固醇激素合成过程中某种酶先天性缺乏，导致肾上腺皮质功能减退的常染色体隐性遗传疾病。促肾上腺皮质激素水平过度分泌和皮质醇分泌不足往往导致肾上腺增大。现有研究报道 CAH 合并肾上腺占位绝大部分是良性病变，极少数为恶性病变。临床医师难以区别占位的性质，且目前国内外医师对于此类患者的治疗缺少经验。本文报道了广西医科大学第一附属医院收治的 1 例因右侧肾上腺意外瘤就诊的患者，经过对其进行临床特征分析、实验室检查及基因突变分析，发现患者 CYP21A2 基因有 2 个杂合变异 M1:c.518T>A:p.I173N，M2:c.293-13C>G。诊断 21-羟化酶缺乏症 单纯男性化型明确，对于肾上腺巨大占位考虑“瘤样”增生。故治疗予补充糖皮质激素为主，经过动态随访 9 年，发现占位无恶变倾向，表明该患者原右侧肾上腺占位可能为皮质过度增生的结果。通过本例患者的报道，可以提供更多对于 CAH 合并肾上腺占位诊治的经验，给更多临床医生提供参考。

【关键词】 先天性肾上腺皮质增生症；21-羟化酶缺乏症；糖皮质激素

"Male" Congenital Adrenal Hyperplasia with Huge Space-occupying Adrenal Glands：a Case Report and Literature Review

RAO Yufeng, MENG Liheng, ZHOU Jia, LIANG Xinghuan, HUANG Zhenxing, QIN Yingfen*
Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China
*Corresponding author: QIN Yingfen, Professor, Doctoral superviso; E-mail: yingfenq@126.com

【Abstract】 Congenital adrenal cortex hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive genetic disease caused by the congenital deficiency of certain enzymes in the process of steroid hormone synthesis, which leads to adrenal cortex dysfunction. Excessive increases in corticotropin levels and insufficient cortisol production often lead to enlargement of the adrenal glands. Existing studies have reported that CAH with adrenal mass are mostly benign, and very few are malignant. Clinicians are difficult to distinguish the nature of space occupying, at present, domestic and foreign physicians are lack of experience in the treatment of such patients. This paper reports a patient with an accidental tumor of the right adrenal gland who was admitted to The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Through the analysis of its clinical characteristics, laboratory tests and gene mutation, it was found that there were two heterozygous variants (M1:c.518T>A:p.I173N，M2:c.293-13C>G). The diagnosis of 21-hydroxylase deficiency and simple virilizing was clear, and for the huge adrenal mass, the “Tumor-like” hyperplasia was considered. Therefore, the treatment was mainly based on the supplementary glucocorticoid. After dynamic follow-up for 9 years, no malignant tendency was found, indicating that the original right adrenal mass in this patient may be the result of cortical hyperplasia. The report of this case can provide more experience in the diagnosis and treatment of CAH with adrenal space-occupying lesions and provide reference for more clinicians.

【Key words】 Congenital adrenal cortex hyperplasia; 21-hyrdroxylase deficiency; glucocorticoid

前言

先天性肾上腺皮质增生症(Congenital Adrenal Hyperplasia，CAH) 是因肾上腺皮质激素合成过程中所需的酶先天性缺陷，引起皮质醇过低，在下丘脑负反馈作用下刺激促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素代偿性过度分泌，导致肾上腺皮质增生的一组常染色体隐性遗传病。21-羟化酶缺乏症(21- hydroxylase deficiency，21-OHD)为 CAH 最常见的类型，占 90%～95%，国内外报道发病率 1/10 000 -1/20 000[1]。临床上根据 21-羟化酶的活性分为经典型(包括失盐型及单纯男性化型)与非经典型(轻型或迟发型)。单纯男性化型的患儿体内可仅表现为雄激素增高，女婴出生时多伴有外生殖器不同程度男性化(阴蒂肥大，阴唇融合，酷似"阴茎")，故常漏诊。有研究表明在所有肾上腺偶发瘤患者中，有 58/990（5.9%）通过生化或遗传标准诊断为 CAH[2]。此外，对于 CAH 合并肾上腺占位的性质多数研究经过细针活检或者手术切除证明为无功能的肾上腺腺瘤或肾上腺髓样脂肪瘤[3]，仅少数研究有恶性病变或恶性倾向的报道[4, 5]。但对于 CAH 伴巨大肾上腺占位病变的病例在临床上相对罕见，占位的良恶性难以区分，且目前国内外指南对其治疗无明确定论。查阅文献发现临床医师对于此病有主张手术切除有主张激素治疗的，但少有单纯男性化型伴肾上腺巨大占位的"男性"病例的诊治及长期随访报道。现将本院 2012 年收治的 1 例经过基因测序和激素替代治疗并随访至今的病例进行报道，同时复习相关文献，总结国内对此病的治疗方法及预后。希望通过对此病的临床特点、发病机制及诊治进行探讨以提高临床医师对该病的认识，减少误诊和漏诊，避免不必要的肾上腺切除。本研究通过广西医科大学第一附属医院伦理委员会许可（伦审号：2022-E369-01），患者知情同意。

1、病例简介

1.1、一般情况

患者社会性别男，41 岁，因"检查发现右肾上腺占位 4 年余"于 2012 年 4 月 26 日入院。患者自诉 2008 年 10 月份在当地医院体检发现右肾上腺占位，病程中患者无阵发性头晕、头痛，无心悸，无多汗、乏力等现象，未予重视，一直未到医院系统诊治。自发病以来患者精神饮食可，大小便如常，体重无明显变化。否认高血压、糖尿病、冠心病、恶性肿瘤病史。已婚未育。患者足月顺产，父母非近亲结婚。约 12 岁时身高较同龄人高，15 岁之后身高无明显变化。父母健在。家中有 4 个兄弟，1 个姐姐，均体健。家族中无类似肾上腺占位病史。

1.2、检查结果

体格检查：查体：血压：103/66mmHg。身高 145cm，体重 47kg，BMI：22.35kg/m^2。心肺腹查体未见异常。专科情况：男性外貌，声音低沉，喉结突出，全身皮肤、黏膜色素沉着，唇周可见胡须。双侧乳房对称，Tanner II-III 期。生殖器：阴毛浓密，呈倒三角分布，阴囊未融合，内未触及睾丸，阴茎长约 5cm，短小，尿道下裂，开口于阴茎根部。

实验室检查结果：染色体 46XX（考虑体检外生殖器表现为女性男性化表现）。CYP21A2 基因靶向二代测序发现患者 CYP21A2 基因 2 个杂合变异 M1:c.518T>A:p.I173N，M2:c.293-13C>G（上海韦翰斯生物医药科技有限公司）。建议患者行盆腔 B 超积极寻找子宫及附件，但患者不同意。内分泌激素、中剂量地塞米松抑制实验（地塞米松 0.75mg q6h×5 天）（2012 年 4 月 27 日至 5 月 2 日 见图 1）。肾上腺 CT 平扫+增强（见图 2 A-D）示:右肾上腺一椭圆形稍高密度影（5.8cmx4.2cm x5.6cm），边缘清晰，内见斑点状钙化灶及斑片状低密度区，增强扫描见病灶有明显强化。

1.3、诊断、治疗、随访及转归

诊断：结合患者的临床表现、实验室检查与基因检测确诊先天性肾上腺皮质增生症（21-羟化酶缺乏症 单纯男性化型），右侧肾上腺"瘤样"增生可能性大。

治疗结果、随访及转归：醋酸氢化可的松起始剂量 60mg/天，根据病情调整剂量。2012 年 12 月 26 日复查肾上腺 CT 平扫+增强（见图 2 E-F）示右侧肾上腺占位性变（5.6cmx4.0cmx4.1cm）体积较未治疗前缩小约 33%。2012 年 12 月 26 日盆腔 CT 示：盆腔内可见子宫及附件结构，子宫大小、形态及密度未见异常。左侧附件见一大小约 1.8cmX1.4cm 囊性肿块，增强时囊壁强化。2013 年 5 月份自觉双侧乳房增大、胀痛，自行将醋酸氢化可的松减量至 40mg/天后自觉乳房无继续增大，且胀痛减轻。根据患者治疗后复查的结果表

明该患者原右侧肾上腺占位可能为皮质过度增生的结果，且患者强烈要求保留其男性社会性别，遵从患者意愿，醋酸氢化可的松减量为 40mg/天。2015 年 1 月患者自行将醋酸氢化可的松减量至 20mg/天，2015 年 8 月 19 日复查肾上腺 CT 示右侧肾上腺占位性病变与前比较未见明显变化（见图 2 G），建议予醋酸氢化可的松 15mg/天，但其自行减量至 10mg/天。2018 年 4 月 20 日复查肾上腺 CT 示：右侧肾上腺占位性病变与前比较仍无明显变化（见图 2 H）。2021 年 4 月 1 日双侧肾上腺 MRI 平扫+增强示：右侧肾上腺去见一稍短 T1 长 T2 信号灶，信号欠均匀，DWI 呈高信号，其内见斑片状短 T1 长 T2 脂肪信号灶，压脂序列呈低信号，增强扫描明显不均匀强化区，其内脂肪成分未见强化，周围见斑片状延迟强化区，大小约 5.0cmx3.9cmx4.9cm；左侧肾上腺较同侧膈肌厚，最厚处约 0.9cm。双侧肾上腺与周围结构分界清楚。双侧肾上腺水平腹膜后淋巴结未见重度。提示右侧肾上腺占位较 2018 年 4 月缩小约 4%，较未治疗前缩小约 30%（见图 3）。阴囊、睾丸、阴阜超声提示：会阴部探及可显示腹腔内未见正常睾丸及附睾组织回声。治疗前后各项指标变化（见图 1）。

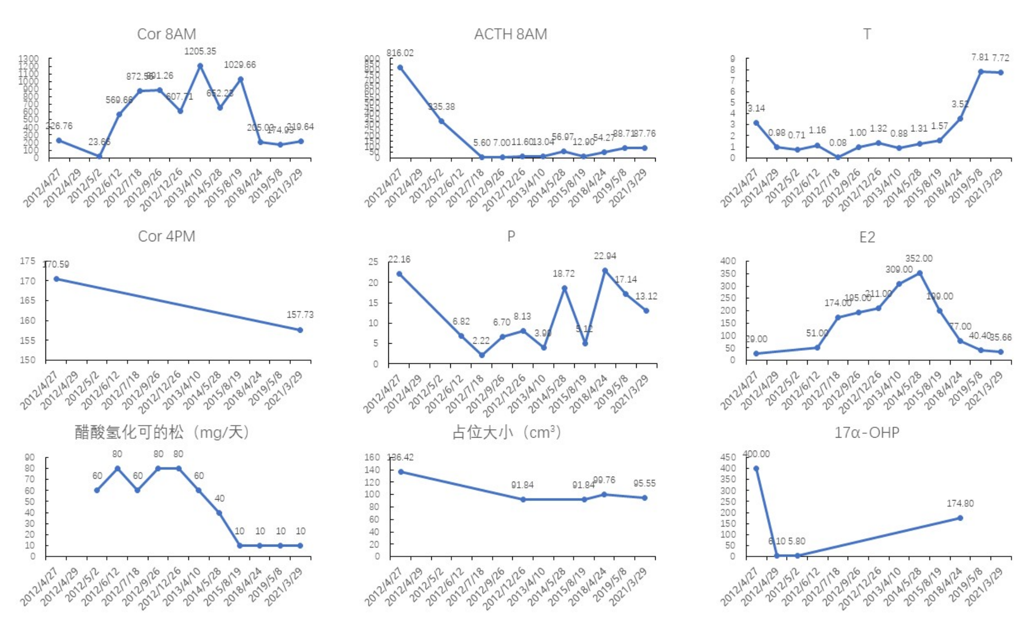


图 1 患者治疗前后各项指标变化

注：Cor=皮质醇，ACTH=促肾上腺皮质激素，E2=雌二醇，P=孕酮，T=睾酮，17α-OHP=17α-羟基孕酮

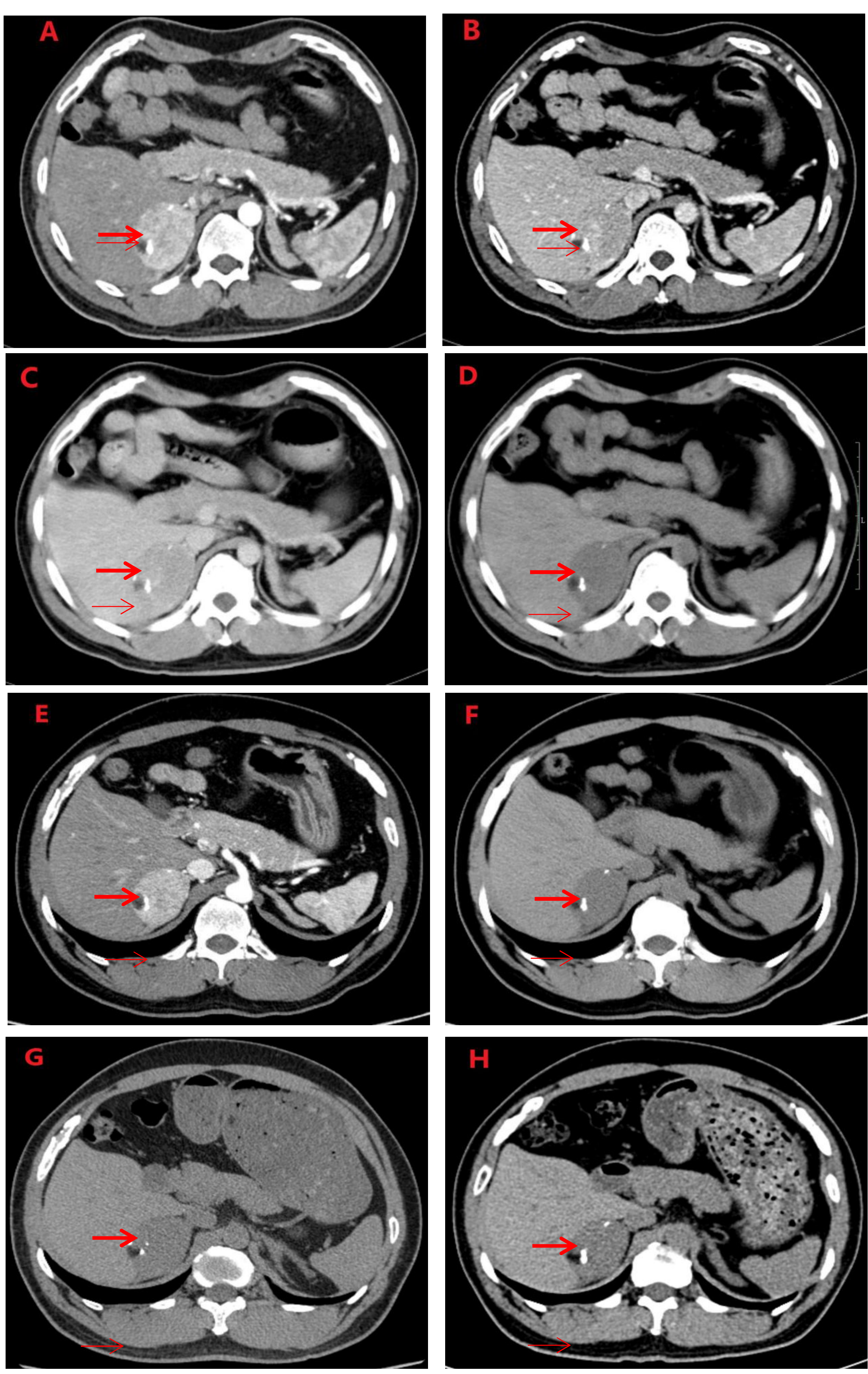
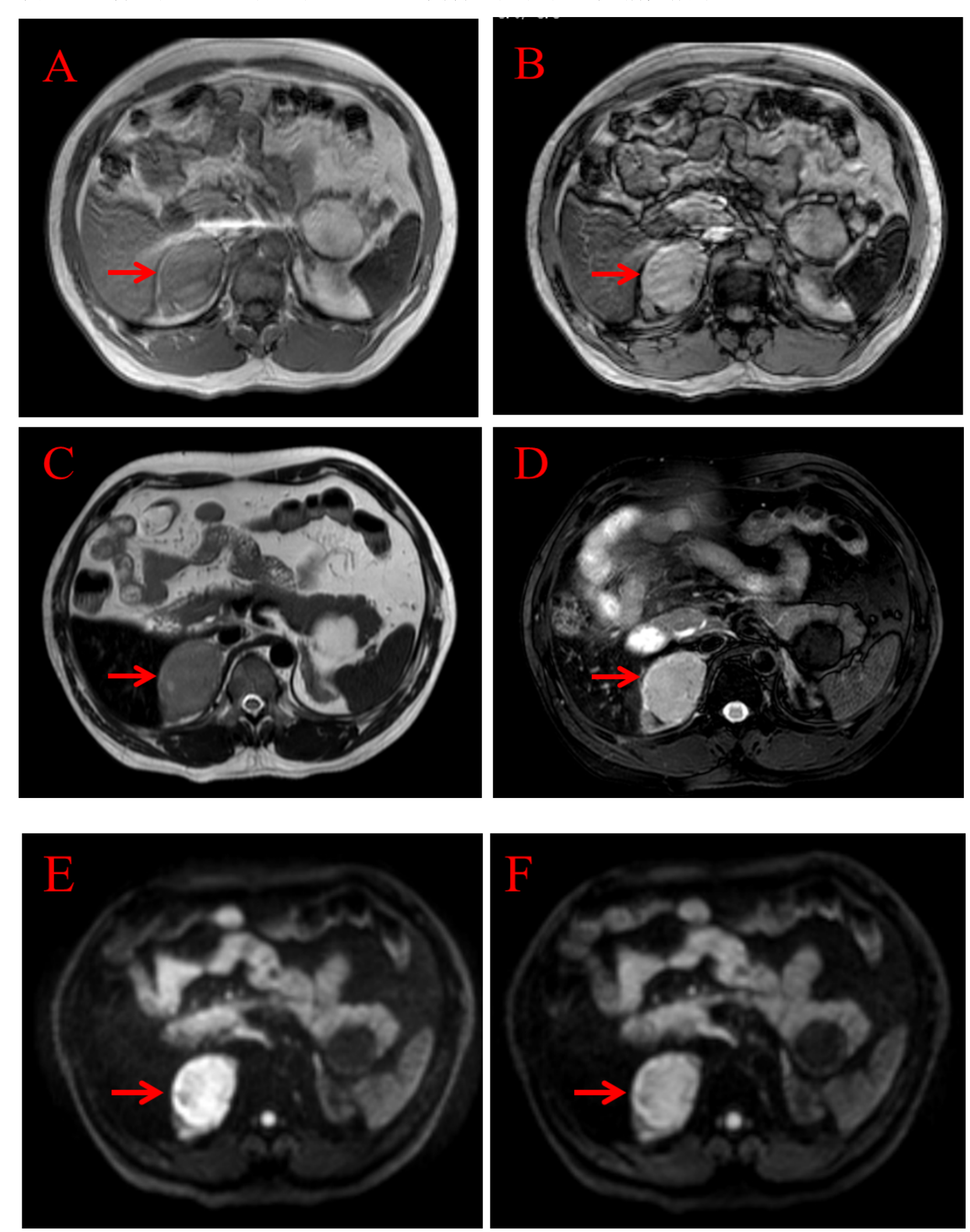


图 2 患者肾上腺 CT 表现

注：2012 年 4 月 20 日肾上腺增强 CT：动脉期(图 A)，门脉期(图 B)，平衡期(图 C)，平扫(图 D)；2012 年 12 月 26 日肾上腺增强 CT 动脉期（图 E），平扫期（图 F）；2015 年 8 月 19 日肾上腺 CT 平扫（图 G）；

2018 年 4 月 24 日肾上腺 CT 平扫（图 H）。右侧肾上腺占位（如箭头所示）



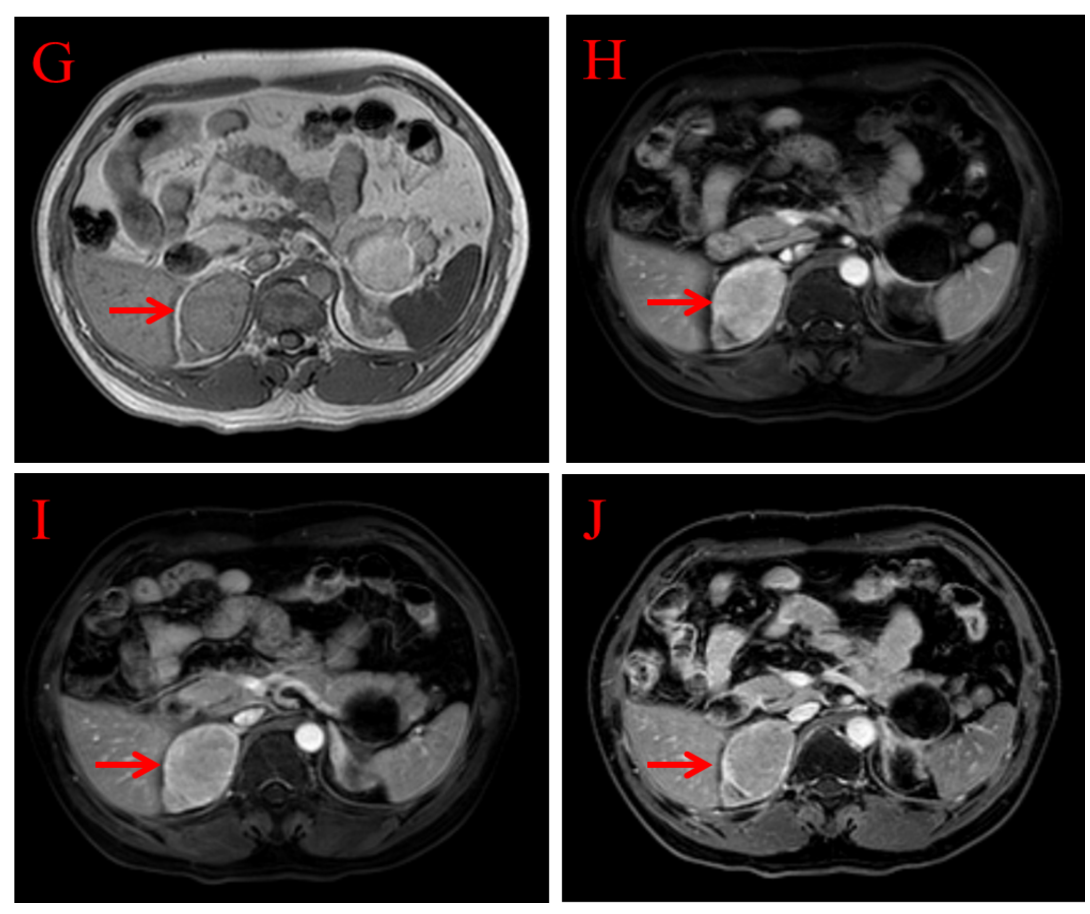


图 3 患者肾上腺磁共振图像

注：2021 年 4 月 1 日双侧肾上腺磁共振平扫+增强：A：T1WI 同相位；B：T1WI 反相位；C：T2WI；D：T2WI SPIR；E：DWI b=0；F：DWI b=800；G：T1WI；H：增强动脉期；I：增强静脉期；J：增强延迟期。右侧肾上腺占位（如箭头所示）

2、讨论

CAH 合并肾上腺占位在临床上较少见，但近年来国内报道的数量逐渐增多。截至 2020 年，国内文献总共报导了 73 例 CAH 合并肾上腺占位，其中 21-羟化酶缺乏症（21-hydroxylase deficiency，21-OHD)合并肾上腺占位最多见（63.0%）（见表 1）。有 36 例经手术或者针吸穿刺取得病理结果，其中肾上腺腺瘤 20 例（2 例腺瘤合并出血，1 例病理提示肾上腺皮质肿瘤，部分细胞异型[4]），肾上腺增生 6 例，髓样脂肪瘤 9 例，皮质癌仅 1 例[5]， 其余均无恶性占位报道（见表 2）。国外文献提示 CAH 患者发生肾上腺肿瘤的几率增加，大部分为髓样脂肪瘤[6, 7]，其次为无功能肾上腺腺瘤或者增生，仅有 10 例合并肾上腺皮质癌[8-11]，这与国内情况稍有不同。

表 1 73 例 CAH 类型、肾上腺占位大小及治疗方案总结

诊断	例数	占位大小范围（cm×cm～cm×cm）	治疗方案		
			手术	激素	未提及
21-OHD	46（63.0%）	1.3cm×1.5cm～21.0cm×14.0cm	26	19	1
17α-OHD	20（27.4%）	1.3cm×1.3cm～20.0cm×15.0cm	9	8	3
11β-OHD	7（9.6%）	1.5cm×1.5cm～5.2cm×5.0cm	1	4	2
总计	73（100%）	1.3cm×1.3cm～21.0cm×14.0cm	36	31	6

注：21-OHD=21-羟化酶缺乏症；17α-OHD=17α-羟化酶缺乏症；11β-OHD=11β-羟化酶缺乏症

表 2 1985-2020 年国内报告的 CAH 合并肾上腺占位的发病情况

年份	例数	左侧	右侧	双侧	病理：增生	病理：腺瘤	病理：髓样脂肪瘤	病理：皮质癌	病理：总计
1985-2000	5	2	3	0	3	2	0	0	5
2001-2010	8	2	2	4	0	1[a]	0	1	2
2011-2020	60	22	10	28	3	17[b]	9[c]	0	29
总计	73	26	15	32	6	20	9	1	36

注： [a] 1 例腺瘤并出血； [b] 1 例部分细胞异型，另 1 例腺瘤并出血；[C]2 例腺瘤合并脂肪瘤

CAH 合并肾上腺占位的发病机制目前研究尚少，1986 年 Falke 等[12]发现在未治疗 CAH 的成年患者中，过度促肾上腺皮质激素（ACTH）产生的慢性肾上腺皮质刺激可能引起肾上腺皮质肿瘤的发展。随后 Jaresch 等发现 CAH 患者中 82%的 CYP21 纯合子突变和 45%的 CYP21 杂合子基因突变均存在无症状的大结节性肾上腺皮质增生或肾上腺皮质腺瘤，其机制可能与长期高 ACTH 刺激肾上腺皮质增生有关。

对于 CAH 合并肾上腺占位的诊治没有明确的指南，目前国内外学者尚无统一的治疗方案，本研究统计了国内文献报道的 CAH 合并肾上腺占位的病例及治疗方案，发现建议手术或因误诊而手术的有 36 例（49.3%）[13]。主张激素治疗的有 31 例，其中有随访占位转归的有 14 例：缩小 8 例（57.1%）、消失 2 例（14.3%）、不变 4 例（28.6%）[3, 14]；提示在 CAH 中充分利用糖皮质激素替代治疗来抑制 ACTH 过度分泌对于治疗和预防肾上腺增生或降低转化为肿瘤有重要作用。有少部分文献未提及占位如何治疗[15, 16]。Bhatia 等[17]报道了 CAH 合并肾上腺占位予激素治疗 6 个月后，占位仍增大 0.5cm，后行手术切除治疗，病理提示为腺瘤。2016 年欧洲对肾上腺偶发瘤的诊治指南[18]提出，对于无症状、无功能的单侧肾上腺肿块和成像研究中明显的良性特征的患者，通常不需进行手术。对于影像学不能确定肾上腺肿块是否为良性的患者在初次评估后不进行肾上腺肿瘤切除术，但是建议在 6-12 个月后复查肾上腺平扫 CT 或 MRI 以排除明显的生长。在此期间，如果病灶扩大超过 20%(并且最大直径至少增加 5mm)，建议手术切除。如果病灶生长小于上述标准，建议 6-12 个月后再次进行影像学检查。

本患者表现为女性男性化、染色体为 46XX，基础血清 17α-OHP 大于 10000ng/dl，睾酮、ACTH 升高，CT 可见右侧肾上腺巨大占位，中剂量地塞米松抑制实验后 17α-OHP、睾酮被明显抑制，CYP21A2 基因检测到 2 个杂合变异 M1:c.518T>A:p.I173N，M2:c.293-13C>G，临床符合经典型 21-羟化酶缺陷症诊断[19, 20]。因未及时得到诊断及治疗，肾上腺 CT 表现为右侧肾上腺巨大占位，实验室检查不能确定占位病变的良恶性，根据查阅文献及结合患者具体病情，考虑占位为肾上腺“瘤样”增生，故采取糖皮质激素替代治疗并动态观察。经过 7 个多月的糖皮质激素（醋酸氢化可的松）替代治疗后，肾上腺占位体积较前缩小 33%，血 ACTH 及睾酮较前下降。国内 CAH 诊治共识[19]指出 CAH 患者激素治疗后主要监测早晨空腹，未服氢化可的松前测定的 17α-OHP 和雄激素的水平，两者测值需综合判断，两参数均宜控制在稍高于按年龄或青春期相应参照值范围正常上限为度。但由于本病例的特殊性，患者睾酮被抑制后出现乳房增大、胀痛，遂自行减量，且患者以“男性”社会性别生活了 40 多年，并以“男性”组建了一个家庭，患者有强烈的保留男性社会性别的意愿，后续治疗中患者依从性欠佳。考虑到用药安全及遵从患者的意愿，故睾酮、17α-OHP 未能抑制到正常值上限。但本研究已动态观察右侧肾上腺占位 9 年，激素减量后虽有增大趋势，但其大小与治疗前相比仍缩小约 30%，也未见有恶变倾向。关于性腺方面的随访，患者首次住院期间，本课题组即建议其完善性腺相关检查，但患者不同意。2012 年 12 月 26 日患者盆腔 CT 示：盆腔内可见子宫及附件结构。2021 年 3 月 29 日随访，完善性腺超声未探及阴囊及附睾，提示目前无性腺恶变依据。现患者无不适主诉，完善肾上腺 MRI 平扫+增强提示“瘤样”增生可能性大，且大小较未治疗前相比缩小约 30%。建议患者继续以低剂量醋酸氢化可的松 10mg/天替代治疗，后续本课题组将继续跟踪随访。

综上，在未经诊治或激素有效替代治疗的 CAH 患者中，肾上腺往往呈“瘤样”增生,故此类患者常可伴发肾上腺增生或良性肾上腺肿瘤，如腺瘤或髓样脂肪瘤。因此大部分患者经糖皮质激素替代治疗后肾上腺

占位可明显缩小或消失，少数无明显变化的可能为无功能腺瘤。经过多年随访，本研究得出 CAH 合并肾上腺占位即使没有进行有效的药物干预，占位也没有太大的变化，对患者身体也无明显影响。通过这个病例报道及文献复习，CAH 合并肾上腺恶性肿瘤发生率极低，提示 CAH 合并肾上腺占位若无明显恶性倾向往往不需要手术处理，治疗只需补充其缺乏的激素。

作者贡献：饶玉凤负责文章构思与设计，撰写及修订论文，对文章整体负责；饶玉凤、蒙丽恒进行资料、文献的收集与整理；周嘉，梁杏欢，黄振兴参与论文的修订；秦映芬负责文章的质量控制及审校。

参考文献

[1]中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组. 先天性肾上腺皮质增生症新生儿筛查共识[J]. 中国儿科杂志, 2016,

[2]Falhammar H, Torpy DJ. CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA DUE TO 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY PRESENTING AS ADRENAL INCIDENTALOMA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS[J]. Endocrine Practice Official Journal of the American College of Endocrinology & the American Association of Clinical Endocrinologists, 2016, 22(6):736

[3]顾钰琳，谷伟军，窦京涛等. 伴有肾上腺腺瘤样变的先天性肾上腺皮质增生症患者临床特点及转归[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(48):3879-3884

[4]蒋波，马定远，陈欢欢等. 21-羟化酶缺陷症导致睾丸发育不良的病例分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2018, 25(1):29-33

[5]王剑松，赵庆华，陈戬，et al. 21-羟化酶缺乏症并肾上腺皮质癌一例报告[J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, (08):58

[6]Nermoen I, Rorvik J, Holmedal SH, et al. High frequency of adrenal myelolipomas and testicular adrenal rest tumours in adult Norwegian patients with classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 75(6):753-759.DOI:10.1111/j.1365-2265.2011.04151.x

[7]Jaresch S, Kornely E, Kley HK, et al. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1992, 74(3):685-689.DOI:10.1210/jcem.74.3.1311000

[8]Varma T, Panchani R, Goyal A, et al. A case of androgen-secreting adrenal carcinoma with non-classical congenital adrenal hyperplasia[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(Suppl 1):S243-245.DOI:10.4103/2230-8210.119585

[9]Libe R, Arlt W, Louiset E, et al. A feminizing adrenocortical carcinoma in the context of a late onset 21-hydroxylase deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(6):1943-1944.DOI:10.1210/jc.2014-1342

[10]Lebek-Szatanska A, Nowak KM, Samsel R, et al. Adrenocortical carcinoma associated with giant bilateral myelolipomas in classic congenital adrenal hyperplasia[J]. Pol Arch Intern Med, 2019, 129(7-8):549-550.DOI:10.20452/pamw.14788

[11]Pakalniskis MG, Ishigami K, Pakalniskis BL, et al. Adrenal collision tumour comprised of adrenocortical carcinoma and myelolipoma in a patient with congenital adrenal hyperplasia[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2020, 64(1):67-68.DOI:10.1111/1754-9485.12961

[12]Falke TH, van Seters AP, Schaberg A, et al. Computed tomography in untreated adults with virilizing congenital adrenal cortical hyperplasia[J]. Clin Radiol, 1986, 37(2):155-160.DOI:10.1016/s0009-9260(86)80389-0

[13]张敏，张天艳，祝新，et al. 先天性肾上腺皮质增生症(17α-羟化酶缺乏)伴有肾上腺髓质脂肪瘤一家系报道并文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(3):238-242.DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.03.010

[14]李乐乐，窦京涛，谷伟军，et al. 以肾上腺意外瘤首诊的先天性肾上腺皮质增生症四例分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(38):3099-3101.DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.38.013

[15]刘贺，刘福强，侯新国, et al. CYP11B1 基因新突变致 11β-羟化酶缺陷症 1 例家系研究[J]. 山东大学学报（医学版）, 2017, 55(9):85-89.DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2017.218

[16]刘杰，黄沁松．17α-羟化酶缺乏症男性假两性畸形 1 例报告[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2017, 33(12):1311-1312.DOI:10.19538/j.fk2017120124

[17]Bhatia V, Shukla R, Mishra SK, et al. Adrenal tumor complicating untreated 21-hydroxylase deficiency in a 5 1/2-year-old boy[J]. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 1994, 148(9):994

[18]Martin Fassnacht, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175(2):G1-G34.DOI:10.1530/EJE-16-0467

[19]中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢病学组．先天性肾上腺皮质增生症 21-羟化酶缺陷诊治共识[J]. 中华儿科杂志, 2016, (8):569-576

[20]Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(11):4043-4088.DOI:10.1210/jc.2018-01865